

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 8 月 30 日 (30.08.2001)

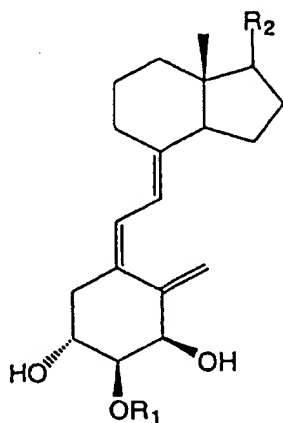
PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/62723 A1

- (51) 国際特許分類⁷: C07C 401/00 Toshie) [JP/JP]; 〒193-0834 東京都八王子市東浅川町 321-2-201 Tokyo (JP).
// A61K 31/59, A61P 3/02
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/01451 (74) 代理人: 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).
- (22) 国際出願日: 2001 年 2 月 27 日 (27.02.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-50915 2000 年 2 月 28 日 (28.02.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo (JP). (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 高山浩明 (TAKAYAMA, Hiroaki) [JP/JP]; 〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷2-6-12 Tokyo (JP). 橘高敦史 (KITAKA, Atsushi) [JP/JP]; 〒186-0002 東京都国立市東1-8-2-404 Tokyo (JP). 須原義智 (SUHARA, Yoshitomo) [JP/JP]; 〒226-0025 神奈川県横浜市緑区十日市場町1258番地 5-7-301 Kanagawa (JP). 藤島利江 (FUJISHIMA, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒226-0025 神奈川県横浜市緑区十日市場町1258番地 5-7-301 Kanagawa (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: VITAMIN D DERIVATIVES HAVING SUBSTITUENTS AT THE 2 α -POSITION

(54) 発明の名称: 2 α 位に置換基を有するビタミンD誘導体



(57) Abstract: The invention aims at synthesizing novel vitamin D derivatives having substituents at the 2 α -position. Vitamin D derivatives of the general formula (1) are provided wherein R₁ and R₂ are each straight-chain or branched lower alkyl which may be hydroxylated.

WO 01/62723 A1

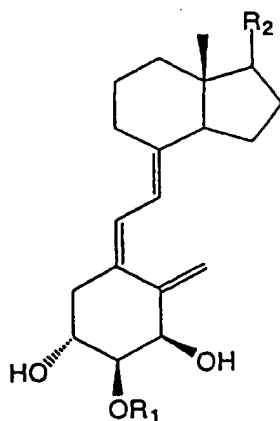
[続葉有]



(57) 要約:

本発明の目的は、2 α 位に置換基を有する新規なビタミンD誘導体を合成することである。

本発明により、一般式(1)：



(式中、R₁およびR₂はヒドロキシ基で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の低級アルキル基である)

で表されるビタミンD誘導体を提供される。

明細書

2 α 位に置換基を有するビタミンD誘導体

5 技術分野

本発明は、新規なビタミンD誘導体、より詳細には、2 α 位に置換基を有するビタミンD誘導体に関する。

背景技術

- 10 ビタミンD誘導体は、カルシウム代謝調節作用、腫瘍細胞などに対する増殖抑制作用や分化誘導作用、免疫調節作用など広範な生理活性を示すことが知られており、腎性骨疾患、副甲状腺機能低下症、骨粗鬆症などの治療薬として、各種ビタミンD誘導体が提案されている。

- 15 多数のビタミンD誘導体の中でも、2 β 位に置換基を有するビタミンD誘導体のあるものは、生体内カルシウムの調節作用、腫瘍細胞などに対する分化誘導作用などの生理活性を有し、医薬、例えば骨粗鬆症、骨軟化症などのカルシウム代謝異常に基づく疾患の治療薬または抗腫瘍剤として有用であることが報告されている（特公平6-23185号）。

- 20 2 α 位に置換基を有するビタミンD誘導体としては、2 α 位に4-ヒドロキシブチル基やアシルオキシ基を有するビタミンD誘導体（J. Org. Chem., Vol. 59, No. 25, 1994および特関昭51-19752号）等が知られている。しかし、2 β 位に置換基を有するビタミンD誘導体に比べるとその報告は少なく、さらに生理活性の高いビタミンD誘導体の開発が望まれていた。

- 25 そこで、本発明者らは、2 α 位に置換基を有するビタミンD誘導体に着目して、その生理活性など種々の検討を行った。

発明の開示

本発明は、2 α 位に特定の置換基を導入し、1位および3位の水酸基がそれぞ

れ α 配置および β 配置の新規なビタミンD誘導体を合成し、提供することを目的とする。

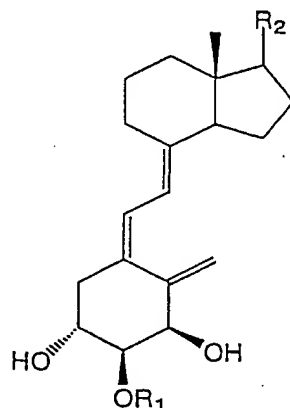
本発明はまた、優れたビタミンD受容体結合能を示す新規なビタミンD誘導体を提供することを目的とする。

- 5 本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、2 α 位に特定の置換基を導入することによって、ビタミンD受容体結合能が向上することを知得し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明によれば、一般式(1)：

10

15



(式中、 R_1 および R_2 はヒドロキシ基で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の低級アルキル基である)

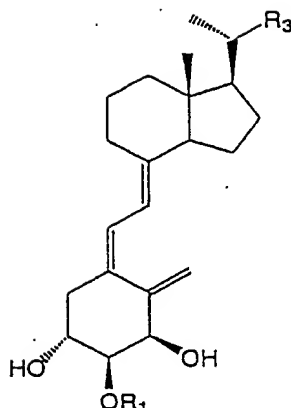
- 20 で表されるビタミンD誘導体が提供される。

一般式(1)において、好ましくは、 R_1 がヒドロキシ基で置換された直鎖状の炭素数2～6のアルキル基であり、 R_2 がヒドロキシ基で置換された直鎖または分岐鎖状の炭素数1～12のアルキル基である。

- 25 さらに好ましくは、 R_1 がヒドロキシ基で置換された直鎖状の炭素数2～4のアルキル基であり、 R_2 がヒドロキシ基で置換された直鎖または分岐鎖状の炭素数3～10のアルキル基である。

さらに、本発明の別の側面によれば、一般式(2)：

5



- 10 (式中、 R_1 は2-ヒドロキシエチル基または3-ヒドロキシプロピル基であり、 R_3 は4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基または4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基である)

で表されるビタミンD誘導体が提供される。

- 15 一般式(2)において、好ましくは、 R_1 が3-ヒドロキシプロピル基であり、 R_3 が4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基である。

本発明のさらに別の側面によれば、本発明のビタミンD誘導体の、カルシウム代謝異常を伴う疾患の治療剤の製造への使用が提供される。

- 20 本発明のさらに別の側面によれば、カルシウム代謝異常を伴う疾患の治療方法であって、このような治療を必要としている患者に、治療的有效量の本発明のビタミンD誘導体を投与することを含む方法が提供される。

また、本発明のビタミンD誘導体は、活性型ビタミンD₃(即ち、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃)の代謝の研究における試薬としても使用できる。

なお、本出願が主張する優先権の基礎となる出願である特願2000-050915号の開示は全て引用により本明細書の中に取り込まれる。

25

発明を実施するための好ましい形態

一般式(1)において、 R_1 および R_2 はヒドロキシ基で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の低級アルキル基を表す。

本明細書において、直鎖または分岐鎖状の低級アルキル基とは、一般的には炭素数 1 ～ 15 の直鎖または分岐鎖状のアルキル基を示し、例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*i*-プロピル基、*n*-ブチル基、*s*-ブチル基、*i*-ブチル基、*t*-ブチル基のほか、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デカニル基等が挙げられる。

またヒドロキシ基で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の低級アルキル基とは、前記の低級アルキル基の任意の水素原子が 1 以上のヒドロキシ基で置換されていてもよい基を意味する。

R_1 および R_2 においては、置換しているヒドロキシ基の数は、1、2 または 3 であり、好ましくは 1 または 2 であり、さらに好ましくは 1 である。

R_1 は、好ましくは、ヒドロキシ基で置換された直鎖状の炭素数 2 ～ 6 のアルキル基であり、さらに好ましくは、ヒドロキシ基で置換された直鎖状の炭素数 2 ～ 4 のアルキル基である。 R_1 の非限定的具体例としては、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシペンチル基、ヒドロキシヘキシル基等が挙げられる。

R_2 は、好ましくは、ヒドロキシ基で置換された直鎖または分岐鎖状の炭素数 1 ～ 12 のアルキル基であり、さらに好ましくは、ヒドロキシ基で置換された直鎖または分岐鎖状の炭素数 3 ～ 10 のアルキル基である。 R_2 の非限定的具体例としては、6-ヒドロキシ-6-メチル-2-ヘプチル基、7-ヒドロキシ-7-メチル-2-オクチル基、5, 6-ジヒドロキシ-6-メチル-2-ヘプチル基、4, 6, 7-トリヒドロキシ-6-メチル-2-ヘプチル基等が挙げられる。

本発明のビタミン D 誘導体は、一般式 (2) で表される化合物であることが好ましい。該式 (2) において、好ましくは、 R_1 は 2-ヒドロキシエチル基または 3-ヒドロキシプロピル基であり、さらに好ましくは 3-ヒドロキシプロピル基である。好ましくは、 R_3 は 4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基または 4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基であり、さらに好ましくは 4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基である。

本発明の一般式 (1) の化合物のうち、好ましい化合物としては、(5 Z, 7

E) - (1 S, 2 S, 3 R, 20 R) - 2 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 9, 10 - セコ - 5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン - 1, 3, 25 - トリオールが挙げられる。

5 本発明のビタミンD誘導体は医薬としても使用することができ、例えば、カルシウム代謝異常を伴う疾患の治療剤、抗腫瘍剤または免疫調節剤調節剤等の目的で使用する事ができる。

また、本発明のビタミンD誘導体は、活性型ビタミンD₃ (即ち、1 α , 25 - ジヒドロキシビタミンD₃) の代謝の研究における試薬としても使用できる。

10 本発明の一般式 (1) で表されるビタミンD誘導体および一般式 (2) で表されるビタミンD誘導体は、いずれも新規化合物であり、その合成法は何ら限定されないが、例えば、以下に説明する方法で製造することができる。なお、以下の製造方法中の化合物番号は、後述の実施例に記載された反応スキームの化合物番号と対応するが、これは、本方法を理解しやすく説明するためであり、本発明の製造方法は後述の実施例の具体的記載に限定されるものではない。

15 出発原料としては、D - グルコース等から得られる結晶性エポキシド 1 を、用いることができる。すなわち、結晶性エポキシドをアルカンジオールと反応させ、3 位に位置選択的に官能基を導入し、3 位置換体 2 に導く。次いで、3 位の官能基の水酸基を保護して 3 とした後、4 位と6 位の水酸基を保護するベンジリデンアセタール部分をN - プロモサクシンイミド等でプロモ化しつつ開裂し、プロミド 4 とする。ジオール体 5、トリスシリルエーテル体 6 を経て得られたアルコール体 7 の5 位6 位に亜鉛末でオレフィンを形成しジオール体 8 とし、さらに一級水酸基へ選択的に脱離基を導入し、スルホネート体 9 とする。次いで、例えばエポキシド 10 経由で1 位にエチニル基を導入しエンイン 11 とする。エンイン 11 を炭酸カリウムなどで処理して、得られたエンイン 12 の水酸基をシリル化
20 (例えばtert - ブチルジメチルシリル化) してトリスシリルエーテル 13 とし、所望のCD環部プロモオレフィン 14 と、好適な溶媒中でパラジウム触媒を使用して反応させることにより、2 α - 置換型ビタミンD骨格を構築する。得られた保護体 15 を脱保護操作に付した後、逆相HPLCあるいは薄層クロマトグラフィーなどの常法により精製することにより、目的とするビタミンD誘導体 1

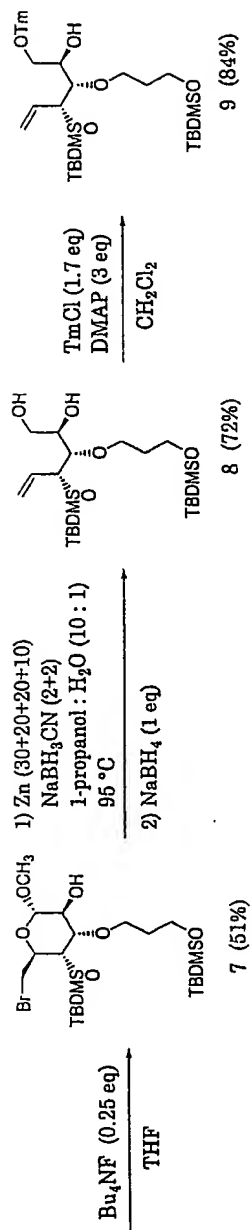
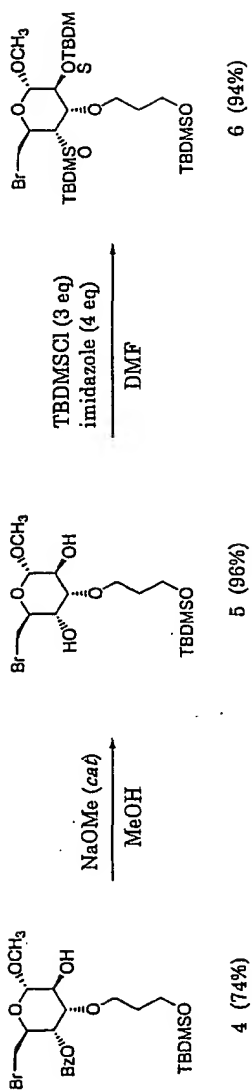
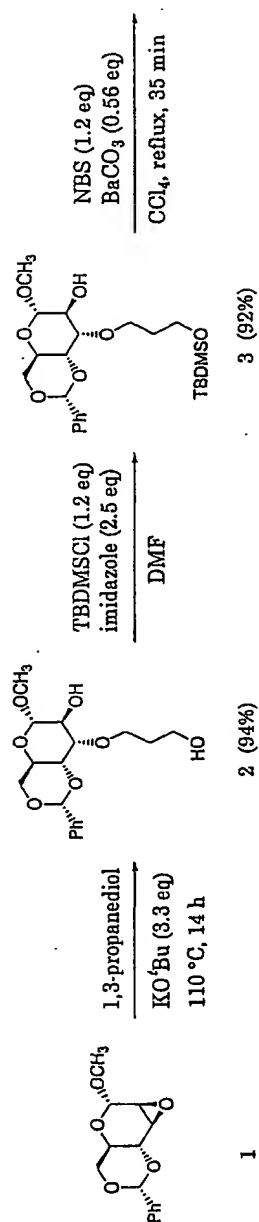
6が合成できる。あるいは、保護体1 5を精製後に脱保護に付してもよい。

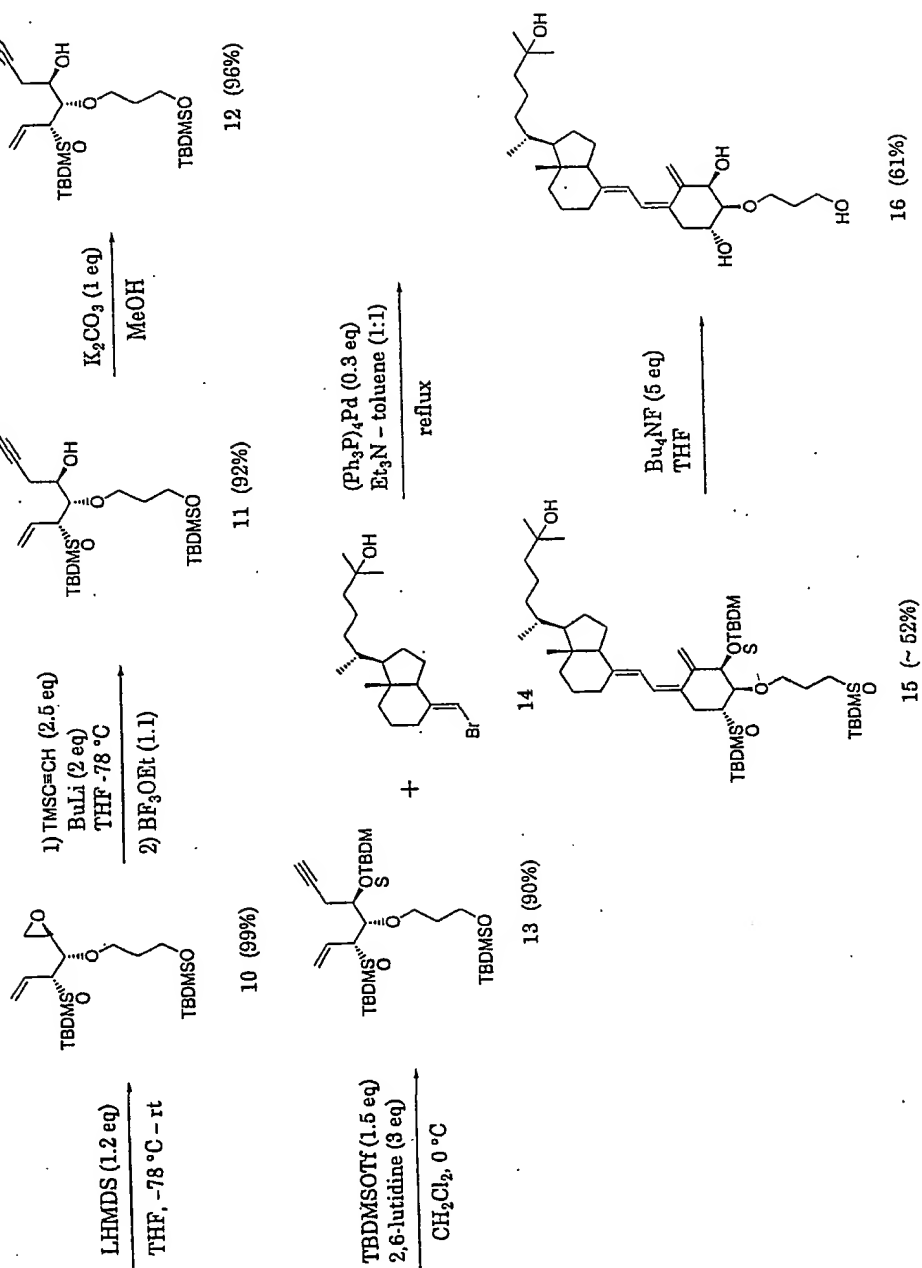
- ここで、ビタミンD誘導体のCD環部分の化合物としては公知の化合物が使用できる。あるいは、公知のCD環化合物から出発して側鎖を適宜修飾して所望のCD環化合物を得ることができる。あるいはまた、CD環化合物は、対応する側鎖を有する公知のビタミンD誘導体から得ることもできる。
- 5

実施例

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明は実施例によって限定されることはない。

- 10 実施例で行った反応スキームを下記に示す。





(合成例)

(5 Z, 7 E) - (1 S, 2 S, 3 R, 20 R) - 2 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 9, 10 - セコ - 5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン - 1, 3, 25 - トリオール (化合物 16) の合成

- 5 なお、以下の実施例の記載において、特に断りがない場合には%は容量%を表す。

(1) メチル 4, 6 - O - ベンジリデン - 3 - O - (3 - ヒドロキシプロピル) - α - D - アルトロピラノシド (化合物 2) の合成

- 10 エポキシド体であるメチル 2, 3 - アンハイドロ - 4, 6 - O - ベンジリデン - α - D - マンノピラノシド (化合物 1) (2.52 g, 9.54 mmol) を 1, 3 - プロパンジオール (63 mL) に懸濁し、カリウム *tert* - ブトキシド (3.53 g, 31.5 mmol) を加え、110℃で14時間加熱した。反応液を塩化メチレン (400 mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 mL) で分液し、水層を塩化メチレン 200 mL で2回抽出した。全ての有機層を
15 合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% → 66% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、ジオール体である無色油状の化合物 2 を 3.06 g 得た (収率 94%)。

- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.75 - 1.91 (2H, m)、2.42 (1H, d, $J = 5.8 \text{ Hz}$)、3.40 (3H, s)、3.70 - 3.81 (6H, m)、4.01 - 4.09 (3H, m)、4.29 - 4.34 (2
20 H, m)、4.61 (1H, s)、5.56 (1H, s)、7.36 - 7.38 (3H, m)、7.47 - 7.50 (2H, m)。

EIMS m/z 340 (M^+)

- HREIMS $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_7$ (M^+) 計算値 340.1522; 実測値
25 340.1523

(2) メチル 4, 6 - O - ベンジリデン - 3 - O - [3 - { (*t* - ブチルジメチルシリル) オキシ } プロピル] - α - D - アルトロピラノシド (化合物 3) の合成

化合物 2 (3.06 g, 8.98 mmol) を DMF (30 mL) に溶解し、

tert-ブチルジメチルシリルクロリド (1.62 g, 10.8 mmol) と
イミダゾール (1.53 g, 22.5 mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。
反応液を酢酸エチル (500 mL) と水 (150 mL) で分液した。有機層を水、
飽和食塩水 (それぞれ150 mL) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、
5 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%→33% 酢酸エチル/ヘキサン)
で精製し、無色油状の化合物3を3.74 g得た (収率92%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.02 および 0.03 (6
H, それぞれ s), 0.87 (9H, s), 1.78–1.82 (2H, m),
1.93 (1H, br), 3.39 (3H, s), 3.65–3.80 (6H,
10 m), 3.95 (1H, dd, $J=2.7$ および 8.8 Hz), 3.99–
4.00 (1H, m), 4.26–4.33 (2H, m), 4.89 (1H,
s), 5.55 (1H, s), 7.34–7.37 (3H, m), 7.47–7.
49 (2H, m)。

EIMS m/z 454 (M^+), 423 ($\text{M}-\text{OCH}_3$)⁺, 397 ($\text{M}-$
15 ^tBu)⁺

HREIMS $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_7\text{Si}$ (M^+) 計算値 454.2387: 実
測値 454.2267

(3) メチル4-*O*-ベンゾイル-6-ブromo-3-*O*-[3-{(tert-ブチル
ジメチルシリル) オキシ} プロピル]-6-デオキシ- α -D-アルトロピラノ
20 シド (化合物4) の合成

化合物3 (2.42 g, 5.31 mmol) を四塩化炭素 (53 mL) に溶解
し、N-ブromoサクシンイミド (1.04 g, 5.84 mmol) と炭酸バリウ
ム (586.8 mg, 2.97 mmol) を加え、40分間加熱還流した。反応
液を放冷後、酢酸エチル (50 mL) を加え、不溶物をろ紙にて除去した。濾液
25 を酢酸エチル (350 mL) と0.1 Nチオ硫酸ナトリウム水溶液 (50 mL)
で分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水 (各50
mL) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、シリカゲルカラムクロ
マトグラフィー (10%→20% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、臭化物
である無色油状の化合物4を2.09 g得た (収率74%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.04 および -0.03 (6H, それぞれ s)、0.83 (9H, s)、1.67~1.73 (2H, m)、2.52 (1H, br s)、3.50 (3H, s)、3.55~3.70 (6H, m)、3.73 (1H, dd, $J=4.0$ および 7.3Hz)、
 5 3.97 (1H, dd, $J=3.3$ および 7.3Hz)、4.35 (1H, dt, $J=3.7$ および 7.0Hz)、4.70 (1H, d, $J=3.3$ Hz)、5.45 (1H, dd, $J=4.0$ および 7.0Hz)、7.43~7.47 (2H, m)、7.57~7.58 (1H, m)、8.03~8.08 (2H, m)。

10 EIMS m/z 519 および 517 ($\text{M}-\text{Me}$)⁺、503 および 501 ($\text{M}-\text{OCH}_3$)⁺。

HREIMS $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{BrO}_7\text{Si}$ (M^+) 計算値 532.1492; 実測値 532.1489。

(4) メチル6-ブロモ-3-O-[3-{(t-ブチルジメチルシリル)オキシ}プロピル]-6-デオキシ- α -D-アルトロピラノシド (化合物5) の合成
 15 成

化合物4 (2.09g, 3.92mmol) を CH_3OH (50mL) に溶解し、28% NaOCH_3 メタノール溶液 (50mL) を加え室温で一晩反応させた。反応液にシリカゲル (20g) を加え、減圧下に濃縮した。得られた濃縮
 20 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%→33% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、ジオール体である無色油状の化合物5を1.62g得た (収率96%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.06 (6H, s)、0.89 (9H, s)、1.73~1.85 (2H, m)、2.05 (1H, br s)、
 25 3.00 (1H, d, $J=8.8$ Hz)、3.43 (3H, s)、3.54 (1H, dd, $J=7.3$ および 10.6Hz)、3.59 (1H, t, $J=4.6$ Hz)、3.63 (1H, ddd, $J=5.5, 7.3$ および 9.2Hz)、3.69~3.82 (5H, m)、3.93~3.98 (2H, m)、4.62 (1H, d, $J=2.2$ Hz)。

FABMS m/z 469 および 467 ($M+K$)⁺、453 および
 451 ($M+Na$)⁺、431 および 429 ($M+H$)⁺、399 およ
 び 397 ($M-OCH_3$)⁺、373 および 371 ($M-tBu$)⁺ HR
 EIMS $C_{16}H_{33}BrO_6Si$ (M^+) 計算値 428.1230; 実測
 5 値 428.1224.

(5) メチル6-プロモ-2,4-ビス-(*O*-*t*-ブチルジメチルシリル)-
 3-*O*-[3-{(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ}プロピル]-6-デオ
 キシー- α -D-アルトロピラノシド (化合物6) の合成

化合物5 (1.84 g, 4.29 mmol) をDMF (30 mL) に溶解し、
 10 *tert*-ブチルジメチルシリルクロリド (1.94 g, 12.9 mmol) と
 イミダゾール (1.17 g, 17.2 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。
 反応液を、酢酸エチル (450 mL) と水 (100 mL) とで分液した。有機層
 を水、飽和食塩水 (100 mL) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精
 15 製し、トリスシリルエーテルである無色油状の化合物6を2.66 g得た (収率
 94%)。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.04, 0.08, 0.09 お
 よび 0.11 (18H, それぞれs)、0.89 および 0.90 (27H,
 それぞれs)、1.78~1.81 (2H, m)、3.37 (3H, s)、3.
 20 40 (1H, m)、3.48 (1H, dd, $J=7.3$ および 10.6 Hz)、
 3.55 (1H, dt, $J=6.2$ および 8.8 Hz)、3.64~3.7
 2 (4H, m)、3.92~3.96 (2H, m)、4.12~4.16 (1H,
 m)、4.48 (1H, br s)。

EIMS m/z 658 および 656 (M^+)、643 および 64
 25 1 ($M-Me$)⁺、601 および 599 ($M-tBu$)⁺。

(6) メチル6-プロモ-4-(*O*-*t*-ブチルジメチルシリル)-3-*O*-
 [3-{(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ}プロピル]-6-デオキシ- α -
 D-アルトロピラノシド (化合物7) の合成

化合物6 (2.78 g, 4.23 mmol) をTHF (25 mL) に溶解し、

テトラブチルアンモニウムフルオリドの1M THF溶液(1.06mL, 1.06mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応物にシリカゲル(10g)を加えて濃縮し、濃縮残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1%→20% 酢酸エチル/ヘキサン)にて精製し、アルコール体である無色油状の化合物7を1.16g得た(収率51%)。さらに、原料である化合物6が647.1mg(収率23%)回収された。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 0.05, 0.11 および 0.12 (12H, それぞれs), 0.89 および 0.90 (18H, それぞれs), 1.79 (2H, ddd, $J=2.6, 6.2$ および 12.8Hz), 2.06 (1H, s), 3.42 (3H, s), 3.48~3.50 (1H, m), 3.52 (1H, dd, $J=6.2$ および 10.8Hz), 3.61~3.68 (3H, m), 3.69~3.73 (2H, m), 3.93 (1H, br), 3.96 (1H, dd, $J=3.3$ および 8.1Hz), 4.11~4.15 (1H, m), 4.59 (1H, d, $J=2.2\text{Hz}$)。EIMS m/z 544 および 542 (M^+), 487 および 485 ($\text{M}-t\text{Bu}^+$)

(7) (2R, 3S, 4R)-4-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-3-[3-{(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ}プロポキシ]ヘキサ-5-エン-1,2-ジオール(化合物8)の合成

化合物7(1.07g, 1.97mmol)を1-プロパノール(50mL)に溶解し、水(5mL)を加えた。亜鉛末(3.86g, 59.1mmol)とシアノ水素化ほう素ナトリウム(247.9mg, 3.94mmol)を加え、95℃で20分間攪拌した。亜鉛末(2.58g, 39.4mmol)を追加し、同温度で35分間反応させた後、さらに亜鉛末(2.58g, 39.4mmol)とシアノ水素化ほう素ナトリウム(247.9mg, 3.94mmol)を加え、同温度で30分間反応させた。亜鉛末(1.29g, 19.7mmol)を追加し、45分間同温度で攪拌した後、放冷し、不溶物を濾去した。濾液に水素化ほう素ナトリウム(74.5mg, 1.97mmol)を加え、10分間室温で攪拌した。反応物にシリカゲル(1g)を加え濃縮し、濃縮残留物をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（２％→１０％ 酢酸エチル／ヘキサン）にて精製し、ジオール体である無色油状の化合物８を６１５．７ｍｇ得た（収率７２％）。

$^1\text{H NMR}$ （４００MHz, CDCl_3 ） δ ０．０４, ０．０６ および ０．１０（１２H, それぞれs）、０．８９ および ０．９０（１８H, それぞれs）、１．７２～１．８０（２H, m）、２．３３（１H, t, $J=6.0\text{ Hz}$ ）、３．２０（１H, d, $J=3.7\text{ Hz}$ ）、３．２２（１H, dd, $J=4.4$ および 6.6 Hz ）、３．５４（１H, m）、３．６２～３．７５（４H, m）、３．７９（１H, m）、３．８６（１H, m）、４．３６～４．３８（１H, m）、５．２０（１H, dt, $J=1.5$ および 10.6 Hz ）、５．２９（１H, dt, $J=1.5$ および 17.2 Hz ）、５．８９（１H, ddd, $J=5.9, 10.6$ および 17.2 Hz ）。

EIMS m/z 377 ($\text{M}-^t\text{Bu}$) $^+$

（８）（２R, ３S, ４R）－４－〔（*t*－ブチルジメチルシリル）オキシ〕－３－〔３－〔（*t*－ブチルジメチルシリル）オキシ〕プロポキシ〕－１－〔（２, ４, ６－トリメチルベンゼンスルホニル）オキシ〕ヘキサ－５－エン－２－オール（化合物９）の合成

化合物８（４８２．５mg, １．１１mmol）を CH_2Cl_2 （１１mL）に溶解し、氷冷下、２－メシチレンスルホニルクロリド（２６７．０mg, １．２２mmol）とDMAP（２７１．２mg, ２．２２mmol）を加え、０℃にて１時間攪拌した。更に２－メシチレンスルホニルクロリド（１４５．６mg, ０．６６６mmol）とDMAP（１３５．６mg, １．１１mmol）を加え、０℃にて３時間攪拌した。反応液を酢酸エチル（５０mL）と水（１０mL）で分液した。有機層を水と飽和食塩水（それぞれ１０mL）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１０％→１７％ 酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、スルホネート体である無色油状の化合物９を５７３．１mg得た（収率８４％）。

$^1\text{H NMR}$ （４００MHz, CDCl_3 ） δ ０．０３ および ０．０７（１２H, それぞれs）、０．８７ および ０．８８（１８H, それぞれs）、１．

6.9~1.76 (2H, m)、2.62 (9H, s)、3.18 (1H, dd, J=1.8 および 4.8 Hz)、3.44 (1H, dt, J=6.6 および 8.8 Hz)、3.65 (2H, t, J=6.0 Hz)、3.74 (1H, dt, J=6.4 および 9.2 Hz)、3.90 (1H, dd, J=8.2 および 11.9 Hz)、4.01~4.05 (2H, m)、4.38 (1H, t, J=5.3 Hz)、5.20 (1H, d, J=10.6 Hz)、5.29 (1H, d, J=17.2 Hz)、5.83 (1H, ddd, J=6.0, 10.6 および 17.2 Hz)、6.96 および 6.98 (2H, それぞれ s)。

10 EIMS m/z 601 (M-Me)⁺, 559 (M-^tBu)⁺
 (9) (3R, 4S, 5R)-3-[(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ]-4-[3-{(*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ}プロポキシ]-5,6-エポキシヘキサ-1-エン (化合物10) の合成

化合物9 (306.7mg, 0.497mmol) をTHF (5mL) に溶解し、-78℃にてリチウムヘキサメチルジシラジド 1M THF溶液 (0.596mL, 0.596mmol) を加えた後、反応系を徐々に室温にもどした。反応液を酢酸エチル (200mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (70mL) で分液した。有機層を水、飽和食塩水 (70mLずつ) で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→10% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、エポキシド体である無色油状の化合物10 を204.7mg得た (収率99%)。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.04 および 0.08 (12H, それぞれ s)、0.88 および 0.90 (18H, それぞれ s)、1.77 (2H, quintet J=6.2 Hz)、2.58 (1H, dd, J=2.8 および 4.8 Hz)、2.76 (1H, t, J=4.8 Hz)、2.82 (1H, t, J=6.2 Hz)、3.06 (1H, ddd, J=2.8, 4.8 および 6.2 Hz)、3.55 (1H, dt, J=6.2 および 9.5 Hz)、3.69 (2H, t, J=6.2 Hz)、3.76 (1H, dt, J=6.2 および 9.5 Hz)、4.21 (1H, brt, J=6.2 Hz)、

5. 14 (1H, d, $J=10.3$ Hz)、5. 28 (1H, d, $J=17.2$ Hz)、5. 88 (1H, ddd, $J=6.2, 10.3$ および 17. 2 Hz) .

EIMS m/z 359 ($M - tBu$)⁺

- 5 (10) (4R, 5S, 6R) - 6 - [(*t*-ブチルジメチルシリル) オキシ] - 5 - [3 - {(*t*-ブチルジメチルシリル) オキシ} プロポキシ] - 1 - (トリメチルシリル) オクター-7-エン-1-イン-4-オール (化合物11) の合成

- 化合物10 (155. 9mg, 0. 374mmol) をTHF (5mL) に溶解した。一方、トリメチルシリルアセチレン (0. 132mL, 0. 935mmol) をTHF 5mLに溶解したものに、ブチルリチウムヘキサン溶液 (1. 61M, 0. 465mL, 0. 748mmol) を-78℃にて加えて、5分間攪拌した。この溶液に、先の化合物10のTHF溶液を-78℃にて加え、更に三フッ化ほう素ジエチルエーテル錯体 (52. 1 μ l, 0. 411mmol) を加え、反応温度を徐々に10℃まで昇温した。反応液を酢酸エチル (50mL) と飽和塩化アンモニウム水溶液 (10mL) で分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水 (それぞれ10mL) にて順次洗浄し、無水Na₂SO₄にて乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→8% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、オレフィン体である無色油状の化合物11を178. 0mg得た (収率92%) 。

- ¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 0. 04, 0. 05, 0. 10 および 0. 13 (15H, それぞれs)、0. 89 および 0. 91 (18H, それぞれs)、1. 78~1. 81 (2H, m)、2. 47 (1H, dd, $J=5.9$ および 16. 9Hz)、2. 53 (1H, dd, $J=8.4$ および 16. 9Hz)、3. 24 (1H, d, $J=4.4$ Hz)、3. 31 (1H, dd, $J=2.2$ および 4. 4Hz)、3. 58 (1H, dt, $J=6.6$ および 9. 2Hz)、3. 70 (2H, t, $J=5.9$ Hz)、3. 81 (1H, dt, $J=6.2$ および 9. 2Hz)、3. 92~3. 98 (1H, m)、4. 42 (1H, dd, $J=4.4$ および 5. 9Hz)、5. 20 (1

H, d, $J=10.6$ Hz)、 5.31 (1H, d, $J=17.2$ Hz)、 5.89 (1H, ddd, $J=5.9, 10.6$ および 17.2 Hz)

EIMS m/z : 499 (M-Me)⁺, 457 (M-^tBu)⁺

(11) (4R, 5S, 6R) - 6 - [(^t-ブチルジメチルシリル) オキシ]
5 - 5 - [3 - {(^t-ブチルジメチルシリル) オキシ} プロポキシ] オクター
7 - エン - 1 - イン - 4 - オール (化合物12) の合成

化合物11 (233.6 mg, 0.454 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、炭酸カリウム (62.7 mg, 0.454 mmol) を加え、室温にて6時間攪拌した。酢酸 (52.0 mL, 0.908 mmol) を加えた後、
10 反応液を濃縮し、濃縮残留物を酢酸エチル (100 mL) と水 (30 mL) とで
分液した。有機層を水と飽和食塩水 (各 30 mL ずつ) で順次洗浄し、無水硫酸
ナトリウムで乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→
4% 酢酸エチル/ヘキサン) にて精製し、エンイン体である無色油状の化合物
12を 193.6 mg 得た (収率 96%)。

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.05 , 0.06 および 0.11 (12H, それぞれ s)、 0.89 および 0.91 (18H, それぞれ s)、 $1.76\sim 1.83$ (2H, m)、 1.99 (1H, t, $J=2.7$ Hz)、 2.48 (2H, m)、 3.27 (1H, dd, $J=2.2$ および 4.4 Hz)、 3.33 (1H, d, $J=4.4$ Hz)、 3.58 (1H, dt, J
20 $=6.6$ および 9.2 Hz)、 $3.68\sim 3.73$ (2H, m)、 3.80
(1H, dt, $J=6.2$ および 9.2 Hz)、 $3.96\sim 4.02$ (1H, m)、 4.43 (1H, ddt, $J=1.5, 4.4$ および 5.9 Hz)、
 5.22 (1H, dt, $J=1.5$ および 10.6 Hz)、 5.32 (1H, dt, $J=1.5$ および 17.2 Hz)、 5.89 (1H, ddd, $J=5.9, 10.6$ および 17.2 Hz)
25

EIMS m/z : 385 (M-^tBu)⁺

(12) (3R, 4S, 5R) - 3, 5 - ビス - [(^t-ブチルジメチルシリル) オキシ] - 4 - [3 - {(^t-ブチルジメチルシリル) オキシ} プロポキシ] オクター
1 - エン - 7 - イン (化合物13) の合成

化合物 12 (193.6 mg, 0.437 mmol) を CH_2Cl_2 (5 mL) に溶解し、tert-ブチルジメチルシリルトリフレート (0.151 mL, 0.656 mmol) と 2,6-ルチジン (0.153 mL, 1.31 mmol) を氷冷下に加え、0℃にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (150 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) で分液した。有機層を水と飽和食塩水 (30 mL ずつ) で順次洗浄した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→3% 酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、トリスシリルエーテルである無色油状の化合物 13 を 219.3 mg 得た (収率 90%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.03, 0.05, 0.07, 0.09 および 0.10 (18H, それぞれ s)、0.89 および 0.90 (27H, それぞれ s)、1.74~1.80 (2H, m)、1.95 (1H, t, $J=2.6$ Hz)、2.35 (1H, ddd, $J=2.6, 5.5$ および 16.9 Hz)、2.49 (1H, ddd, 2.6, 5.5 および 16.9 Hz)、3.35 (1H, dd, $J=3.5$ および 5.5 Hz)、3.60 ~ 3.76 (4H, m)、3.88 (1H, q, $J=5.5$ Hz)、4.30 (1H, dd, $J=3.5$ および 7.0 Hz)、5.12 (1H, br d, $J=10.3$ Hz)、5.20 (1H, dt, $J=1.3$ および 17.2 Hz)、5.95 (1H, ddd, $J=7.0, 10.3$ および 17.2 Hz)

EIMS m/z : 541 ($\text{M}-\text{Me}$)⁺, 499 ($\text{M}-\text{tBu}$)⁺

(13) 化合物 13 と化合物 14 との縮合および脱保護による化合物 16 の合成
化合物 13 (219.3 mg, 0.394 mmol) とビニルブロミドである化合物 14 (129.6 mg, 0.363 mmol) をトルエン (5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (5 mL) を加えた。溶液にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (125.8 mg, 0.109 mmol) を加え、120℃で90分間還流した。反応液に酢酸エチル (10 mL) を加えた後、シリカゲルパッドに付して不溶物を濾去した。濾液を、減圧下、ロータリーエバポレーターにて濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン→6% 酢酸エチル/ヘキサン) にて粗精製し、縮合体である 1,3-ビス- (O-tert-ブチ

ルジメチルシリル) - 2 α - [3 - { (t-ブチルジメチルシリル) オキシ } プロポキシ] - 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃ (化合物15) を得た。

化合物15 (156.6mg) をTHF (3mL) に溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオリドのTHF溶液 (1M, 0.940mL, 0.940mmol) を加え、室温で96時間反応させた。反応液を、減圧下、ロータリーエバポレーターにて濃縮した。濃縮残留物をメタノール (1mL) に溶解し、シリカゲルTLCプレート (20×20cm, 0.5mm厚; 10% MeOH in CH₂Cl₂) に吸着させて精製し、ビタミンD誘導体である化合物16を約75.0mg得た。さらに繰り返しシリカゲルTLCプレート精製を行ない、化合物16を56.3mg得た (収率32%)。化合物16を、逆相HPLCにて精製すると (精製条件: 逆相HPLC YMC-Pack ODSカラム 20×150mm 9.0mL/min, CH₃CN:水=3:2)、白色粉体を得られた。

逆相HPLCにて精製された化合物16のデータ

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.54 (3H, s), 0.93 (3H, d, J=6.4Hz), 1.21 (6H, s), 2.24 (1H, dd, J=9.2 および 13.4Hz), 2.69 (1H, dd, J=4.4 および 13.4Hz), 2.81~2.83 (1H, m), 3.38 (1H, dd, J=3.2 および 7.5Hz), 4.03~4.08 (1H, m), 4.44 (1H, brd, J=2.8Hz), 5.10 (1H, d, J=1.8Hz), 5.39 (1H, br s), 6.01 (1H, d, J=11.3Hz), 6.42 (1H, d, J=11.3Hz)

EIMS m/z: 490 (M⁺), 472 (M-H₂O)⁺, 454 (M-2H₂O)⁺

HREIMS C₃₀H₅₀O₅ (M⁺) の計算値 490.3660; 実測値 490.3638

(試験例) ウシ胸腺ビタミンDレセプター (VDR) への結合試験

上記の合成例で得られた本発明のビタミンD誘導体について、ウシ胸腺由来ビ

タミンD受容体に対する結合能を試験した。

1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃ (標準物質として使用) および本発明
のビタミンD誘導体のそれぞれについて、各種濃度のエタノール溶液を調製した。
。ウシ胸腺 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃受容体はヤマサ醤油株式会社
5 Yamasa Biochemical (Choshi, Chiba, Japan)より購入し (lot. 110431)、1
アンプル (約25mg) を0.05Mリン酸0.5Mカリウム緩衝液 (pH7.
4) 55ml に使用直前に溶解した。

本発明のビタミンD誘導体または1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃のエ
タノール溶液 50 μ l とレセプター溶液 500 μ l (0.23mgタンパク質) と
10 を試験管に入れ、室温で1時間プレインキュベートした後、[³H]-1 α , 2
5-ジヒドロキシビタミンD₃を最終濃度0.1nMとなるように加えて、4℃
で一晩インキュベーションした。反応物にDCC (デキストラン被覆チャコー
ル) を加えて混合した後、4℃で30分間放置し、3000rpmで10分間遠
心分離することによって、受容体に結合した [³H] 1 α , 25-ジヒドロキシ
15 ビタミンD₃と、遊離した [³H] 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃とを分
離した。上清 (500 μ l) をACS-II (9.5ml) (Amersham, England)
と混合し、放射活性を測定した。

1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃のVDRへの結合性を100としたと
きの、本発明のビタミンD誘導体のVDRへの相対的結合性は、180であった
20 。計算式は以下の通りである。

$$X = (y / x) \times 100$$

X : 本発明のビタミンD誘導体のVDRへの相対的結合性

y : 1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃が、[³H] 1 α , 25-ジヒド
ロキシビタミンD₃とVDRとの結合を50%阻害する濃度

25 x : 本発明のビタミンD誘導体が、[³H] 1 α , 25-ジヒドロキシビタミ
ンD₃とVDRとの結合を50%阻害する濃度

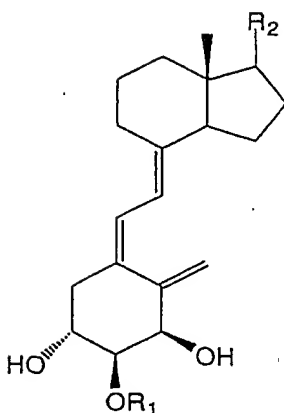
産業上の利用の可能性

本発明の一般式 (1) で表されるビタミンD誘導体、一般式 (2) で表される

ビタミンD誘導体は、いずれも新規化合物であり、優れた生理活性を示し、腎性骨疾患、副甲状腺機能低下症、骨粗鬆症等の医薬として有用である可能性がある。

請求の範囲

1. 一般式(1) :



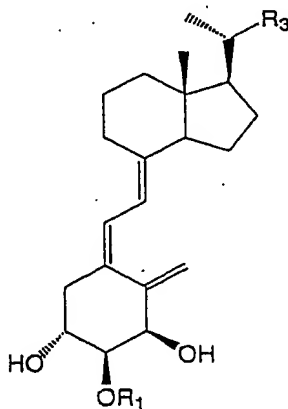
(式中、 R_1 および R_2 はヒドロキシ基で置換されていてもよい直鎖または分岐鎖状の低級アルキル基である)

で表されるビタミンD誘導体。

2. R_1 がヒドロキシ基で置換された直鎖状の炭素数2～6のアルキル基であり、 R_2 がヒドロキシ基で置換された直鎖または分岐鎖状の炭素数1～12のアルキル基である、請求項1に記載のビタミンD誘導体。

3. R_1 がヒドロキシ基で置換された直鎖状の炭素数2～4のアルキル基であり、 R_2 がヒドロキシ基で置換された直鎖または分岐鎖状の炭素数3～10のアルキル基である、請求項1に記載のビタミンD誘導体。

4. 一般式(2) :



(式中、 R_1 は2-ヒドロキシエチル基または3-ヒドロキシプロピル基であり、 R_3 は4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基または4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基である)

で表されるビタミンD誘導体。

- 5 5. R_1 が3-ヒドロキシプロピル基であり、 R_3 が4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基である、請求項4に記載のビタミンD誘導体。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07C401/00 // A61K31/59, A61P3/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07C401/00, A61K31/59, A61P3/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	KITAKA, Atsushi et al., "A Concise and Efficient Route to 2 α -(ω -Hydroxyalkoxy)-1 α ,25-dihydroxyvitamin D3: Remarkably High Affinity to Vitamin D Receptor", Org. Lett., 2000, Vol.2 No.17, p.2619-2622	1 ~ 5
A	EP, 806413, A1 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha) 12.11月.1997 (12.11.97) & JP, 8-259526, A & WO, 96/22973, A1	1 ~ 5
A	JP, 63-107929, A (中外製薬株式会社) 12.5月.1988 (12.05.88) (ファミリーなし)	1 ~ 5

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

30.05.01

国際調査報告の発送日

12.06.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

4 H 9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01451

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C401/00 // A61K31/59, A61P3/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C401/00, A61K31/59, A61P3/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	KITAKA, Atsushi et al., "A Concise and Efficient Route to 2 α -(ω -Hydroxyalkoxy)-1 α , 25-dihydroxyvitamin D ₃ : Remarkably High Affinity to Vitamin D Receptor", Org. Lett., 2000, Vol.2, No.17, pages 2619 to 2622	1~5
A	EP, 806413, A1 (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha), 12 November, 1997 (12.11.97), & JP, 8-259526, A & WO, 96/22973, A1	1~5
A	JP, 63-107929, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 12 May, 1988 (12.05.88) (Family: none)	1~5

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
30 May, 2001 (30.05.01)Date of mailing of the international search report
12 June, 2001 (12.06.01)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.